

521.534

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/006894 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/28**,  
31/53, A61P 15/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007093

(22) Internationales Anmeldedatum:  
3. Juli 2003 (03.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 32 113.2 16. Juli 2002 (16.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-  
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SERNO, Peter  
[DE/DE]; Offenbachstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach  
(DE). GRUNENBERG, Alfons [DE/DE]; Gneise-  
naustr. 15, 41539 Dormagen (DE). OHM, Andreas  
[DE/DE]; St.-Georg-Str. 36, 41468 Neuss (DE).  
BELLINGHAUSEN, Rainer [DE/DE]; Forststr. 21,  
51519 Odenthal (DE). VOLLERS, Eimer [DE/DE];  
Heinrich-von-Kleist-Platz 2, 51373 Leverkusen (DE).  
HENCK, Jan-Olav [DE/DE]; Am Krickerhof 8, 47877  
Willich (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAMENTS CONTAINING VARDENAFIL HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE

(54) Bezeichnung: VARDENAFIL HYDROCHLORID TRIHYDRAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing medicaments that contain vardenafil hydrochloride, essentially as trihydrate in solid form, and to medicaments that can be obtained according to this method.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, welche Vardenafil Hydrochlorid im wesentlichen als Trihydrat in fester Form enthalten sowie die nach diesem Verfahren erhältlichen Arzneimittel.

WO 2004/006894 A1

**Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat enthaltende Arzneimittel**

Die Anmeldung betrifft Arzneimittel, welche Vardenafil Hydrochlorid im wesentlichen als Trihydrat in fester Form enthalten, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

5

Der pharmazeutische Wirkstoff Vardenafil (IUPAC-Name: 2-Ethoxy-5-[(4-ethyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on), Vardenafil Hydrochlorid und Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat und deren Verwendung zur Behandlung der Erektile Dysfunktion werden in der WO 99/24433 als Beispiele 19, 20 bzw. 336 beschrieben.

10

Es wurde gefunden, dass Vardenafil Hydrochlorid in vier verschiedenen polymorphen Formen auftritt (wasserfreie Modifikationen I mit Schmelzpunkt 217°C, Modifikation II mit Schmelzpunkt 190°C, Modifikation III mit Schmelzpunkt 183 – 186°C, Modifikation IV mit Umwandlungspunkt 166°C) und dass sich bei Raumtemperatur keine dieser polymorphen Formen bevorzugt bildet. Des Weiteren können die einzelnen polymorphen Formen in Abhängigkeit von der Umgebungsfeuchte und Temperatur unterschiedliche Wassermengen aufnehmen und mit Wasser weitere polymorphe Formen, sogenannte pseudopolymorphe Formen bilden.

15  
20

Da verschiedene polymorphe Formen einer Substanz sich häufig hinsichtlich ihres Lösungsverhaltens unterscheiden, können sich diese Unterschiede z.B. in der Bioverfügbarkeit (AUC), maximalen Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) und dem Zeitpunkt des Auftretens der maximalen Plasmakonzentration ( $AUC_{\max}$ ) äußern. Auch eine Minderresorption mit der Folge einer unzureichenden oder gänzlich ausbleibenden Wirkung ist möglich.

25

Es besteht daher einerseits das Problem, dass feste Arzneimittel den Wirkstoff Vardenafil Hydrochlorid in definierter und reproduzierbarer Form enthalten müssen. Andererseits sind aber die polymorphen Formen von Vardenafil HCl nicht in reiner

30

Form herstellbar bzw. isolierbar, da sie jeweils geringe Mengen Wasser aufnehmen und somit als Mischung der polymorphen Form und eines Hydrates vorliegen.

5 Aus diesen Gründen eignet sich Vardenafil Hydrochlorid nicht als Inhaltsstoff von Arzneimitteln, in denen der Wirkstoff in fester Form vorliegen soll.

10 Es wurde nun gefunden, dass bei Verwendung von Vardenafil Hydrochlorid in Form des Trihydrats feste Arzneimittel in einheitlicher und reproduzierbarer Form erhalten werden können, wenn diese Arzneimittel während oder nach ihrer Herstellung befeuchtet werden.

15 Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in fester Form, dadurch gekennzeichnet, dass

- 20 a) bei der Herstellung des Arzneimittels Vardenafil Hydrochlorid mit beliebigem Kristallwassergehalt eingesetzt wird,
- b) auf einer Verarbeitungszwischenstufe oder im Endprodukt das Vardenafil Hydrochlorid in die Trihydratform überführt wird, und
- 25 c) gegebenenfalls bei den folgenden Verfahrensschritten die Verfahrensbedingungen so kontrolliert werden, dass sich der Kristallwassergehalt des Vardenafil Hydrochlorid Trihydrats nicht wesentlich ändert.

25 In diesem Verfahren kann Vardenafil Hydrochlorid mit einem beliebigen Wassergehalt, d.h. als Trihydrat oder in einer Form, deren Kristallwassergehalt wesentlich von 9,3 Gewichts-% abweicht, eingesetzt werden.

30 In einer der nächsten Verarbeitungsstufen oder im Endprodukt wird Vardenafil Hydrochlorid in die Trihydratform überführt und gegebenenfalls bei den folgenden

Verfahrensschritten die Verfahrensbedingungen so kontrolliert, dass sich der Kristallwassergehalt des Vardenafil Hydrochlorid Trihydrats nicht ändert.

Die Überführung in die Trihydratform erfolgt erfindungsgemäß dadurch, dass die  
5 Verarbeitungszwischenstufe oder das Endprodukt in einer geeigneten Anlage so lange mit befeuchtetem Gas in Kontakt gebracht werden, bis sich im Wesentlichen das Trihydrat von Vardenafil Hydrochlorid gebildet hat.

Befeuchtetes Gas ist insbesondere Luft mit einer relativen Feuchte von 35 % bis  
10 100 %, besonders bevorzugt 50 % bis 99 %. Geeignete Anlagen sind alle Anlagen oder Räume in denen das befeuchtete Gas eingeleitet oder bereit gestellt werden kann und mit den Arzneiformen möglichst gleichmäßig in Kontakt gebracht werden kann oder in denen die Arzneiformen bei den genannten Bedingungen inkubiert werden können. Die Über- oder Einleitdauer mit dem befeuchteten Gas beziehungsweise die  
15 Verweildauer der Arzneiform in der Anlage und die relative Feuchte des Gases hängt vom Ausgangswassergehalt der Arzneiform und dem Mengenverhältnis zwischen befeuchtetem Gas und Arzneiform ab. Sie kann von wenigen Minuten bis zu mehreren Tagen variieren, in den meisten Fällen sind 0,5 – 12 Stunden ausreichend. Bei verpackten Arzneiformen sind im Allgemeinen Zeiten von 1 Tag – 6 Monaten  
20 ausreichend.

Feste Arzneimittel sind alle Arzneiformen, die Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in fester Form enthalten wie Pulver, Granulate, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, schnell lösliche Plättchen oder Hartgelatine kapseln.

Feste Arzneimittel im Sinne der Erfindung sind vorzugsweise Tabletten, insbesondere überzogene Tabletten, da bei der Verarbeitung von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat zur Herstellung von Tabletten, insbesondere beim Überziehen der Tabletten, nach den üblichen Methoden in besonderem Maße das Trihydrat wieder  
30 teilweise oder vollständig dehydratisiert wird und der Wirkstoff wieder uneinheitlich in mehreren polymorphen und pseudo-polymorphen Formen vorliegt.

Neben Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, das bei Raumtemperatur in nur einer Kristallmodifikation vorliegt (Wassergehalt im Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat beträgt 9,3 Gewichts-%) enthalten die erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel weitere dem Fachmann bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten zusätzlich zum Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat vorzugsweise Füllmittel, Sprengmittel und Schmiermittel und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe. Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten vorzugsweise Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat zu 0,1 – 70 Gewichts-%, das Sprengmittel zu 0,1 – 10 Gewichts-%, das Schmiermittel zu 0,1 - 2 Gewichts-% und gegebenenfalls weitere Hilfsmittel sowie das Füllmittel als restliche Bestandteile.

Als Füllmittel enthält die Tablette vorzugsweise mikrokristalline Cellulose, als Sprengmittel vorzugsweise Crospovidon, als Schmiermittel vorzugsweise Magnesiumstearat.

Weitere Hilfsmittel, die gegebenenfalls der Tablette zugefügt werden können, sind beispielhaft und vorzugsweise Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliciumdioxid.

Besonderes bevorzugt sind überzogene Tabletten, die auch in applikationsfertiger Form den Wirkstoff Vardenafil Hydrochlorid in reproduzierbarer Weise in der Modifikation des Trihydrates enthalten.

Überzogene Tabletten sind durch das Europäische Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997, Seite 1852, eindeutig definiert: „Überzogene Tabletten sind Tabletten, die mit einer Schicht oder mehreren Schichten von Mischungen verschiedener Substanzen, z.B. mit natürlichen oder synthetischen Harzen, Gummen, Gelatine, inaktiven und unlöslichen Füllmitteln, Zuckern, Weichmachern, Polyolen, Wachsen, zugelassenen Farbmitteln sowie gegebenenfalls Geschmackskorrigentien und Wirkstoffen überzogen sind. Die Substanzen, die als Überzug dienen, werden normalerweise in Lösung oder

als Suspension unter Bedingungen, bei denen das Lösungs- oder Dispersionsmittel verdunstet, aufgebracht. Ist der Überzug ein sehr dünner Polymerüberzug, werden die Tabletten als Filmtabletten bezeichnet.“

- 5      Ferner wird auf die Definition von Tabletten im Europäischen Arzneibuch, 3. Ausgabe 1997 Bezug genommen.

Da während des Prozesses das Lösungs- oder Dispergiermittel abzutrocknen und der Lack zu verfilmen ist, tritt bei der Herstellung von überzogenen Tabletten enthaltend  
10      Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat nach den üblichen Verfahren ein Verlust an Kristallwasser des Wirkstoffes in besonders hohem Maße ein.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist daher ein Verfahren in dem überzogene Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat Tabletten hergestellt werden, welche  
15      auch in applikationsfertiger Form Vardenafil Hydrochlorid in reproduzierbarer Weise in der Form des Trihydrates enthalten.

In diesem bevorzugten Verfahren werden die überzogenen Vardenafil HCl Tabletten einem Rehydratisierungsverfahren unterworfen. Dabei bildet sich in allen Fällen in der  
20      überzogenen Tablette überraschenderweise ein und dasselbe Trihydrat von Vardenafil HCl und zwar unabhängig davon, welche polymorphe Form oder Mischung polymorpher Formen von Vardenafil Hydrochlorid zunächst in der überzogenen Tablette enthalten war.

25      Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von überzogenen Tabletten enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, das dadurch gekennzeichnet ist, dass nach üblichen Methoden hergestellte überzogene Tabletten enthaltend Vardenafil Hydrochlorid in einer oder mehreren beliebigen (Hydrat) Modifikationen, einem Rehydratisierungsprozess unterworfen werden.

Der Rehydratisierungsprozess wird vorzugsweise so durchgeführt, dass die überzogenen Tabletten in einer geeigneten Anlage so lange mit befeuchtetem Gas in Kontakt gebracht werden bis sich in der Arzneiform das Trihydrat von Vardenafil HCl gebildet hat.

5

Geeignete Anlagen in denen der Rehydratisierungsprozess durchgeführt wird, sind beispielhaft und vorzugsweise Klimaschränke, Klimaräume, Wirbelschichtgranulatoren, Lackiergeräte oder Trommeln.

10

Befeuchtetes Gas ist beispielhaft und vorzugsweise Luft mit einer relativen Feuchte von 35 % bis 100 %, besonders bevorzugt 50 % bis 99 %.

15

Während des Rehydratisierungsvorganges können die überzogenen Tabletten in der Anlage ruhen, beispielsweise auf Hordenblechen eines Klimaschranks oder auf dem Bodenblech eines Wirbelschichtgranulators oder auch zur besseren Durchmischung ständig oder gelegentlich bewegt werden, beispielsweise in der Trommel einer Lackieranlage. Es ist auch möglich, den Rehydratisierungsprozess nach Verpackung der überzogenen Tabletten in einer wasserdampfdurchlässigen Verpackung durchzuführen. Hierzu werden die verpackten überzogenen Tabletten in einem Klimaraum inkubiert.

20

25

Die Zeitdauer der Rehydratisierung hängt vom Ausgangswassergehalt der überzogenen Tablette, der relativen Feuchte des befeuchteten Gases und dem Mengenverhältnis zwischen befeuchtetem Gas und der überzogenen Tablette ab. Sie kann von wenigen Minuten bis zu mehreren Tagen variieren, in den meisten Fällen sind 0,5 – 12 Stunden Rehydratisierungszeit ausreichend. Im Fall der Rehydratisierung in wasserdampfdurchlässiger Verpackung hängt die Rehydratisierungsdauer zusätzlich von der Wasserdampfdurchlässigkeit des Packmittels ab. In pharmazeutisch üblichen Blisterpackungen sind im Allgemeinen Zeiten von 1 Tag bis zu 6 Monaten ausreichend.

30

Wird die Rehydratisierung auf einer Verarbeitungszwischenstufe ausgeführt, werden die nachfolgenden Verfahrensbedingungen so kontrolliert, dass sich der Kristallwassergehalt des Vardenafil Hydrochlorid Trihydrats nicht ändert. Hierzu werden die nachfolgenden Verfahrensschritte bei relativen Luftfeuchten der produktberührenden Luft von 30 – 100 %, vorzugsweise 35 – 99 % durchgeführt.

Erstaunlicherweise ist es durch das erfindungsgemäße Verfahren möglich, auch noch im dichten Gefüge der fertigen lackierten Tablette undefinierte Modifikationsgemische von Vardenafil Hydrochlorid vollständig in die Trihydratform zu überführen. Dabei treten keine unerwünschte Nebeneffekte auf die Qualität der überzogenen Tablette ein, wie beispielsweise ein Zerbröseln, ein Aufplatzen von Lackschichten oder eine Verminderung der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes.

Es wurde auch gefunden, dass die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten gegenüber überzogenen Tabletten, die unter Verwendung von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in üblichen Verfahren hergestellt werden, eine Reihe von Vorteilen haben.

Gegenstand der Anmeldung sind daher auch die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten.

Der Vorteil der erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten ist, dass die Kristallstruktur des Wirkstoffes im Arzneimittel eindeutig definiert, reproduzierbar und über einen weiten Bereich relativer Luftfeuchten stabil ist, entsprechende überzogene Tabletten weisen einen rascheren Zerfall auf und entgegen der Erwartung aus dem bisherigen Stand der Technik (David J.W. Grant, T. Higuchi, Techniques of Chemistry, Volume XXI, Seiten 38, 42 und 43) ist die Auflösegeschwindigkeit des Wirkstoffes aus den erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten unverändert schnell.



Die erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten können anhand der Kristallstruktur durch das Raman – Spektrum (das FT-Ramanspektrum von Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat zeigt einen signifikanten Peak bei  $1701\text{ cm}^{-1}$ . Wasserärmere polymorphe und pseudo – polymorphe Formen und deren Mischungen haben dagegen eine Bande bei  $1692\text{ cm}^{-1}$ ), IR – Spektrum, NIR – Spektrum, FIR – Spektrum,  $^{13}\text{C}$  Festkörper NMR – Spektrum und das Röntgendiffraktogramm eindeutig definiert werden (vgl. Abbildungen 2, 4 – 8 und Tab. 3 – 8 in der Anlage).

Bezüglich der Herstellung von Vardenafil Hydrochlorid und Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat wird auf die Offenbarung der WO 99/24433, insbesondere auf die Beispiele 20 bzw. 336, hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Vorzugsweise besteht das Vardenafil Hydrochlorid in den Arzneimitteln zu mindestens 90 Mol-%, besonders bevorzugt zu mindestens 95 Mol-% aus der Trihydratform.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bzw. die nach den erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren Arzneimittel, insbesondere die erfindungsgemäßen bzw. nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Tabletten eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren, insbesondere zur Behandlung sexueller Dysfunktionen, ganz besonders zur Behandlung der erektilen Dysfunktion.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel weisen mehrere, unerwartete Vorteile auf:

1. Die Arzneimittel enthalten Vardenafil Hydrochlorid nur in einer Kristallmodifikation. Die Arzneimittel lassen sich daher reproduzierbar herstellen, und sie setzen Vardenafil mit einer reproduzierbaren und einheitlichen Geschwindigkeit frei.

2. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus den erfindungsgemäßen Arzneimitteln ist vergleichbar mit der aus Arzneimitteln, die den Wirkstoff solvathaltigen, hier wasserhaltigen, Kristallen im selben Solvens, hier Wasser, kleiner als aus solvathaltigen Kristallen.
3. Die Zerfallszeit der Arzneimittel, insbesondere der überzogenen Tabletten, ist kürzer. Die Arzneimittel sind daher besonders für die Behandlung von Krankheiten geeignet, bei denen der schnelle Wirkeintritt erwünscht ist, wie beispielsweise bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion.
4. Im Gegensatz zu den stark hygroskopischen Arzneimitteln, welche solvathaltiges Vardenafil Hydrochlorid enthalten, sind die erfindungsgemäßen Arzneimittel über lange Zeiten lagerstabil und verändern ihre Zusammensetzung, insbesondere ihren Wassergehalt, kaum.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Beispielsweise seien genannt: oral, sublingual, bukkal, nasal, inhalativ, subcutan, oder topisch. Bevorzugt ist die orale Applikation.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze

- 10 -

überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung, die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

5

## Beispiele

Vergleichsbeispiel 1 und Beispiel 2: Tabletten aus üblichem Herstellungsverfahren der Walzgranulation und Lackierung und verbesserter Zerfall erfindungsgemäßer Tabletten

216 g mikrofeines Vardenafil HCl werden mit 605 g mikrokristalliner Cellulose und 43,2 g Crospovidone gemischt. Nach Zusatz von 2101 g mikrokristalliner Cellulose und 132 g Crospovidone wird gemischt und mit 350 g mikrokristalliner Cellulose, 17,5 g hochdispersem Siliciumdioxid und 35 g Magnesiumstearat nachgemischt. Die Mischung wird zu Tabletten von 6 mm Durchmesser und einer Masse von 87 mg (entspr. 5 mg Vardenafil Base) auf einer Rundläuferpresse verpresst. In einem Lackiergerät werden pro Tablette 43,5 mg einer Lacksuspension aus 4,5 % Hypromellose, 1,5 % Macrogol 400, 1,23 % Titandioxid, 0,25 % Eisenoxid gelb und 0,02 % Eisenoxid rot aufgesprüht.

## Vergleichsbeispiel 1

Vardenafil Hydrochlorid liegt in den Tabletten anteilig als Trihydrat und Anhydrat (1 bis 4 Modifikationen) vor. Die Tabletten haben eine Zerfallszeit von 2 Minuten.

## Beispiel 2

Die Tabletten werden in einem Wirbelschichtgranulator über 4 Stunden bei 150 m<sup>3</sup>/h Zuluft von 30°C und 19 g/kg Wassergehalt rehydratisiert (entspricht 70 % relativer Luftfeuchte). Erfindungsgemäß *entspricht* dadurch die Modifikation des Vardenafil HCl in der Tablette dem Trihydrat. Die Tabletten weisen nur noch eine Zerfallszeit von ½ Minute auf.

**Beispiel 3:** Stabilität erfindungsgemäß hergestellter Tabletten

28,4 kg mikronisiertes Vardenafil HCl Trihydrat wird mit 69,6 kg mikrokristalliner Cellulose und 5,16 kg gesiebtem Crospovidone in einem Zwangsmischer gemischt.

5 Die Mischung wird mit 182 kg mikrokristalliner Cellulose und 9,84 kg Crospovidone in einem Containermischer gemischt, gesiebt und durch trockene Walzgranulation granuliert. Nach Nachmischen mit 1,50 kg hoch dispersem Siliciumdioxid und 3,00 kg Magnesiumstearat wird auf einer Rundlauftablettenpresse zu Tabletten mit einer Masse von 125 mg und einem Durchmesser von 7 mm tablettiert. Die un-

10 lackierten Tabletten werden in einer handelsüblichen Lackieranlage mit einer Suspension aus 5,74 kg Hypromellose, 1,91 kg Macrogol 400, 1,57 kg Titandioxid, 319 g gelbem Eisenoxid, 25,5 g rotem Eisenoxid und 118 kg gereinigtem Wasser lackiert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den lackierten Tabletten *entspricht nicht* der Trihydratform und stellt daher ein undefiniertes Gemisch wasserfreier und wasserhaltiger Formen von Vardenafil HCl dar. Die lackierten Tabletten werden in

15 der Lackieranlage 5 Stunden lang bei 25°C mit Luft behandelt, die einen Wassergehalt von 16 g Wasser / kg aufweist (entspricht 80 % relativer Luftfeuchte). Die Modifikation des Vardenafil HCl in den rehydratisierten Tabletten *entspricht* dem Trihydrat.

20 Stabilitätstest: Die Tabletten mit Vardenafil HCl Trihydrat werden eine Woche bei 25°C und 30 % relativer Feuchte offen gelagert. Trotz der geringen Luftfeuchte tritt dabei kein Kristallwasserverlust ein und die Wirkstoffmodifikation des Vardenafil HCl *entspricht* nach wie vor der Trihydratform.

**Beispiel 4:** Wirkstofffreisetzung aus erfindungsgemäß hergestellten Tabletten

336 g Vardenafil HCl wird mit 2216 g mikrokristalliner Cellulose und 134 g Crospovidone gemischt und trocken granuliert. Nach Versetzen des Granulates wird

30 mit 283 g mikrokristalliner Cellulose, 16 g Crospovidone und 15 g Magnesiumstearat nachgemischt und zu Tabletten von 5 mm Durchmesser und einer Masse von

48 mg verpresst (entsprechend 5 mg Vardenafil Base pro Tablette). Die Tabletten werden mit 57,4 g Hypromellose, 19,1 g Macrogol 4000 und 19,1 g Titandioxid weiß lackiert und 4 Tage lang bei 25°C und 80 % relativer Luftfeuchte offen gelagert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in der Tablette *entspricht* der Trihydratform.

5

Wie die Freisetzungsdaten der Tabelle 1 zeigen, weisen die so hergestellten erfindungsgemäßen Tabletten trotz der vollständigen Wiederherstellung der Trihydratform von Vardenafil HCl in der fertigen Tablette eine extrem rasche Wirkstofffreisetzung auf.

10

**Tabelle 1:** Wirkstofffreisetzung aus Tabletten des Beispiel 4

Zeit	Wirkstofffreisetzung
5 min	100 %
10 min	101 %
30 min	101 %
45 min	101 %

Freisetzungsbedingungen: n = 6, USP Paddle, 900 ml 0.1 – M – HCl, 75 rpm, 10 µm Filter

15

**Beispiel 5** Geringe Streuung der relativen Bioverfügbarkeit erfindungsgemäßer Tabletten

20

0,645 kg Vardenafil HCl werden mit 2,42 kg mikrokristalliner Cellulose und 161 Crospovidone gemischt, gesiebt und mit einer Walze trocken granuliert. Das Granulat wird mit 0,339 kg mikrokristalliner Cellulose, 18,8 g Crospovidone und 18 g Magnesiumstearat nachgemischt und zu runden Tabletten von 7 mm Durchmesser und einer Masse von 120 mg (entsprechend 20 mg Vardenafil Base) verpresst. Die Tabletten werden mit 0,765 mg Macrogol 4000, 2,295 mg Hypromellose

25

und 0,765 mg Titandioxid (Mengen jeweils pro Tablette) lackiert. Zur Herstellung der Trihydrat-form von Vardenafil HCl in den fertigen Tabletten werden diese 72 Stunden lang auf Blechen in einem Klimaraum von 16 – 24°C und 60 - 75 % relativer Feuchte ausgelegt.

5

Zu Vergleichszwecken wird eine Lösung bestehend aus 21,49 mg Vardenafil HCl (entspr. 20 mg Vardenafil Base), 38,69 mg Methylparahydroxybenzoat, 4,298 mg Propylparahydroxybenzoat, 6448 mg Saccharose, 17419 mg Wasser und Milchsäure ad pH 3,9 hergestellt. Die Pharmakokinetik nach Gabe von Tabletten und Lösung

10 wurden in einer randomisierten, offenen Crossover – Studie an 12 männlichen Probanden verglichen (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Pharmakokinetische Parameter nach Gabe von Tabletten des Beispiel 5 und einer Lösung (geometrische Mittel / geometrische Standardabweichungen)

15

Parameter	Tabletten entspr. Beispiel 5	Vergleichslösung
AUC ( $\mu\text{g} \times \text{h/L}$ )	60,2 / 1,64	64,6 / 1,78
Cmax ( $\mu\text{g} / \text{L}$ )	21,1 / 1,86	22,5 / 2,09

Die Ergebnisse zeigen, dass erfindungsgemäße Tabletten eine relative Bioverfügbarkeit von 93 % im Vergleich zu einer wässrigen Lösung aufweisen. Da die geometrischen Standardabweichungen der Bioverfügbarkeit und maximalen Plasma –

20 Konzentration kleiner sind als nach Gabe der wässrigen Lösung, können Streuungen infolge variabler polymorpher oder pseudopolymorpher Formen von Vardenafil HCl in Feststoffform in der Tablette ausgeschlossen werden.

20

25

### Beispiel 6

0,871 kg Vardenafil HCl Trihydrat, 2,13 kg mikrokristalline Cellulose und 0,158 kg gesiebttes Crospovidone werden in einem Pflugscharmischer intensiv gemischt. Diese

Mischung wird mit 3,08 kg mikrokristalliner Cellulose und 0,167 kg Crospovidone gemischt, walzgranuliert und mit 0,0325 kg hochdispersem Siliciumdioxid und 0,0650 kg Magnesiumstearat nachgemischt.

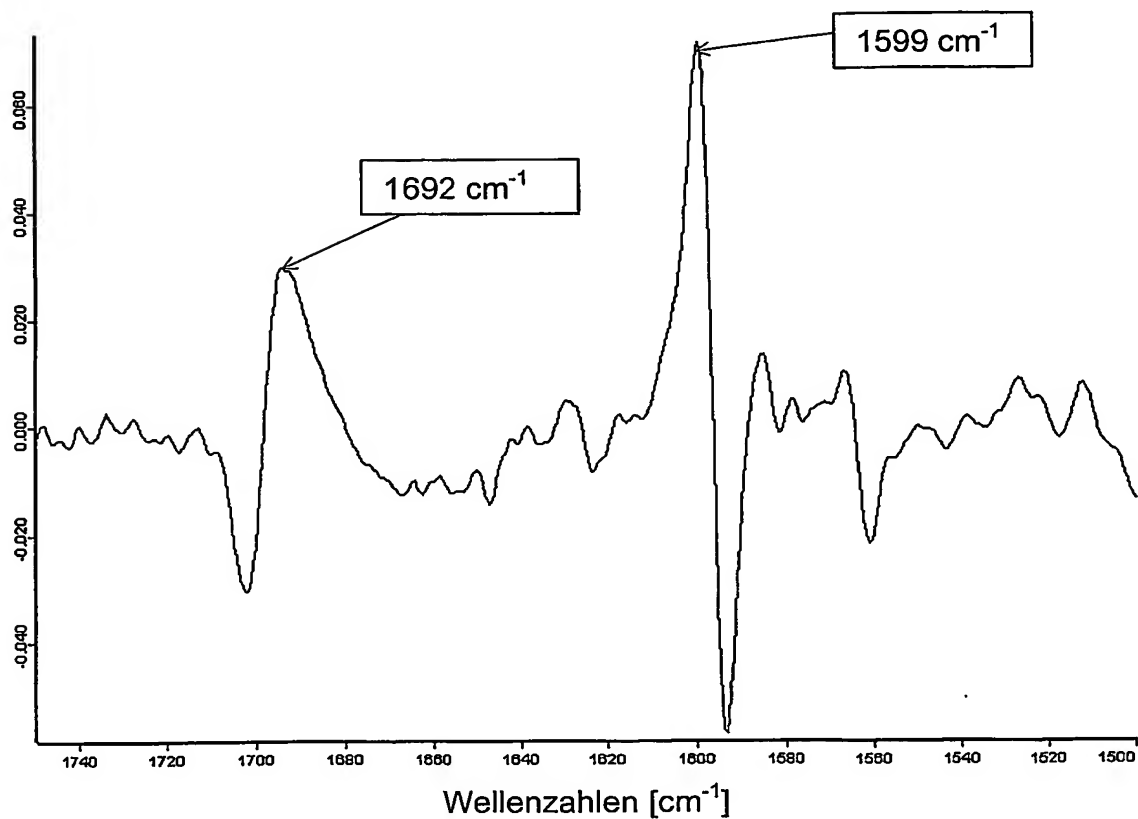
- 5 Die Mischung wird auf einer Rundlaufpresse zu Tabletten von 8 mm Durchmesser und einer Masse von 177 mg (entsprechend 20 mg Vardenafil Base) tablettiert und mit 2,76 kg einer wässrigen Lacksuspension mit 4,5 % Hypromellose, 1,5 % Macrogol 400, 1,23 % Titandioxid, 0,25 % Eisenoxid gelb und 0,02 % Eisenoxid rot in einer Lackiertrommel lackiert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den  
10 Tabletten *entspricht nicht* der Trihydratform (Abbildung 1a).

- Die Rehydratisierung wird durchgeführt indem die lackierten Tabletten in einen Wirbelschichtgranulator vom Typ Glatt GPCG 1/3 eingebracht werden und mit 150 m<sup>3</sup>/h Zuluft von 25°C und 16 g/kg Feuchte (entsprechend 80 % relativer Luft-  
15 feuchte) für 4 Stunden behandelt werden. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den so behandelten Tabletten *entspricht* der Trihydratform (Abbildung 1b).

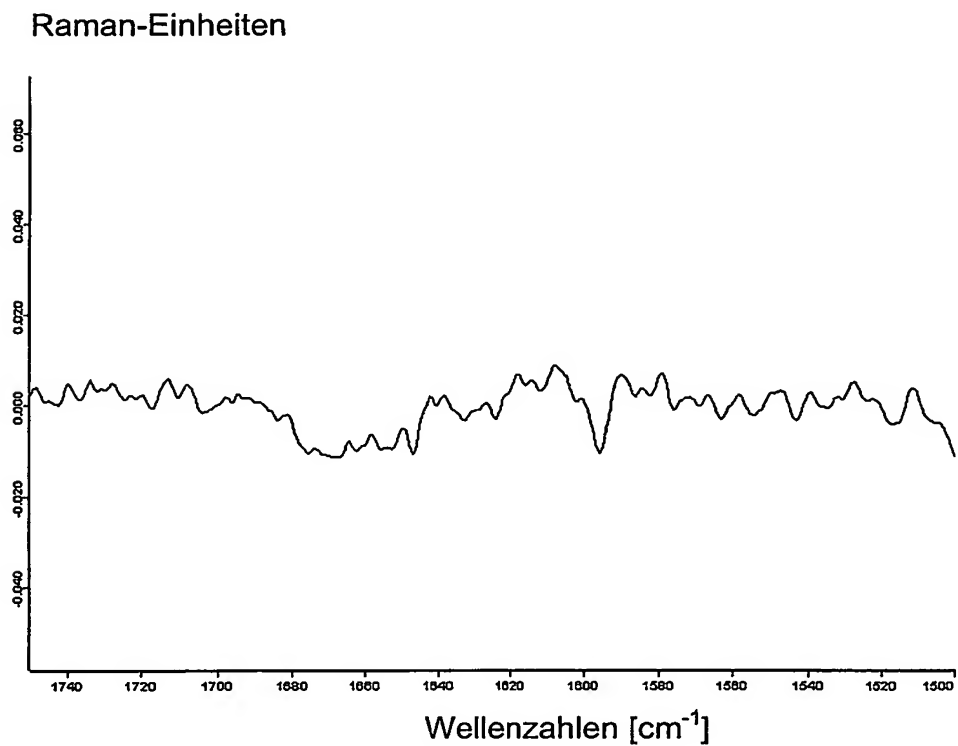


**Abbildung 1a** Differenz-Ramanspektrum (= Spektrum Tablette – Spektrum Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O) von Tabletten des Beispiels 6 vor Rehydratisierung Vardenafil HCl wasserfrei nicht rehydratisierte Tabletten.

Raman-Einheiten



**Abbildung 1b** Differenz-Ramanspektrum (= Spektrum Tablette – Spektrum Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O) von Tabletten des Beispiels 6 nach Rehydratisierung Vardenafil HCl wasserfrei rehydratisierte Tablette



**Beispiel 7**

37 kg Lacktabletten, die entsprechend Beispiel 6 hergestellt wurden, werden nach der Lackierung in einem Tablettenfass für 3 Tage über eine Begasungslanze mit 40 m<sup>3</sup>/h Zuluft von 21°C und 84 % relativer Feuchte behandelt.

5

**Beispiel 8**

12,3 kg Vardenafil HCl Trihydrat, 30,2 kg mikrokristalline Cellulose und 2,24 kg gesiebtes Crospovidone werden gemischt. Diese Mischung wird mit weiteren 238 kg mikrokristalliner Cellulose und 12,8 kg gesiebttem Crospovidone gemischt, walz –  
granuliert und mit 1,5 kg hochdispersem Siliciumdioxid und 3,0 kg gesiebttem Magnesiumstearat nachgemischt. Diese Mischung wird auf einer Rundlauftabletten-  
presse zu runden Tabletten von 5,5 mm Durchmesser und einer Masse von 72 mg verpresst. Die Tabletten werden mit 5,74 kg Hypromellose, 1,91 kg Macrogol 400,  
1,57 kg Titandioxid, 319 g Eisenoxid gelb und 25,5 g Eisenoxid rot lackiert. Die  
Lacktabletten werden in zwei Teilchargen zu etwa 140 kg rehydratisiert indem sie in  
einer Glatt Lackieranlage vom Typ 1250 für 5 Stunden mit 2000 m<sup>3</sup>/h Zuluft von  
16 g Feuchte / kg bei 25°C (entsprechend 80 % relativer Luftfeuchte) behandelt  
werden.

20

**Beispiel 9**

600 g Tabletten bestehend aus 5,926 mg Vardenafil HCl Trihydrat, 4,35 mg Crospovidone, 0,87 mg Magnesiumstearat, 75,419 mg mikrokristalliner Cellulose  
und 0,435 mg kolloidalem Siliciumdioxid werden in einem Kugelcoater mit einer organischen Lacklösung bestehend aus 6,65 % Celluloseacetat, 0,35 % PEG 3350,  
92,535 % Aceton und 0,465 % Wasser beschichtet bis ein Lackauftrag von 82,76 g erreicht ist. Die lackierten Tabletten werden für 24 Stunden auf Hordenblechen bei  
25°C / 80 % relativer Luftfeuchte behandelt.

30

**Beispiel 10**

Es werden Tabletten wie im Beispiel 6 beschrieben hergestellt. Die Tabletten werden nach der Lackierung in Blisterpackungen eingesiegelt, welche aus 20 µm Aluminium- mit 3,5 g/m<sup>2</sup> PP- Verbundfolie und 300 µm farbloser und transparenter PP – Folie bestehen. Die Blisterpackungen werden über sechs Monate kontrolliert bei 25 °C und 60 % relativer Luftfeuchte inkubiert. Die Modifikation des Vardenafil HCl in den so behandelten Tabletten *entspricht* der Trihydratform.

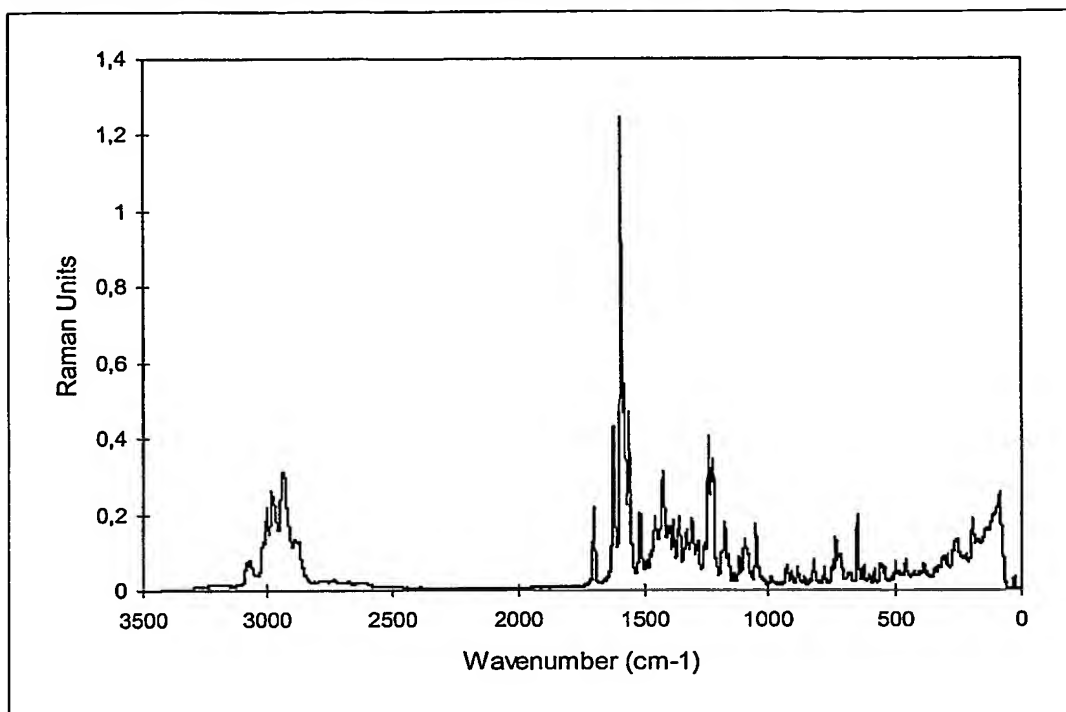
**Beispiel 11**

2,96 kg Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat, 7,25 kg mikrokristalline Cellulose und 538 g Crospovidone werden in einem Pflugscharmischer gemischt. Die Mischung wird in einem Freifallmischer mit 26,1 kg mikrokristalliner Cellulose und 1,64 kg Crospovidone gemischt. Die Mischung wird auf einem Walzgranulator trocken granuliert und mit 4,35 kg mikrokristalliner Cellulose, 218 g hochdispersem Siliciumdioxid und 435 g Magnesiumstearat nachgemischt. Diese Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden Tabletten von 6 mm Durchmesser verpresst. Die Tabletten werden in einer Lackiertrommel mit einer Lackierdispersion lackiert, welche folgende Bestandteile hat: 832 g Hypromellose, 277 g Macrogol 400, 227 g Titandioxid, 17,1 kg Wasser, 46,2 g gelbem und 3,70 g rotem Eisenoxid.

Die fertigen Tabletten werden in Blisterpackungen eingesiegelt, welche unter Verwendung einer 300 µm farblosen und transparenten PP-Folie und 20 µm Aluminiumfolie mit Siegelschicht hergestellt wurden. In diesem Zustand entspricht die Modifikation von Vardenafil HCl in der Tablette nicht der Trihydratform. Die Blisterpackungen werden daher drei Tage lang bei 25 °C und 80 % Luftfeuchte inkubiert. Der Wirkstoff in der Tablette entspricht daraufhin dem Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat.

**Beispiel 12**

Das Vorliegen der Trihydratform von Vardenafil HCl in der fertigen überzogenen  
Tablette wird durch FT Raman Spektroskopie untersucht. Das FT Raman Spektrum  
5 von Vardenafil HCl Trihydrat Tabletten zeichnet sich im Gegensatz zu ent-  
sprechenden Placebotabletten durch Banden bei  $1701\text{ cm}^{-1}$ ,  $1624\text{ cm}^{-1}$ ,  $1594\text{ cm}^{-1}$ ,  
 $1580\text{ cm}^{-1}$ ,  $1561\text{ cm}^{-1}$  und  $1518\text{ cm}^{-1}$  aus (Abb. 2). Die eindeutige Zugehörigkeit  
dieser Banden zum Wirkstoff Vardenafil HCl Trihydrat wird wie folgt belegt. Zu  
Vardenafil HCl Trihydrat existiert eine Einkristallröntgenstrukturanalyse mit deren  
10 Hilfe das theoretische zweidimensionale Röntgenpulverdiffraktogramm berechnet  
wird. Stimmt das von einer gegebenen Probe des Wirkstoffs experimentell erhaltene  
Röntgenpulverdiffraktogramm mit dem theoretischen Diffraktogramm überein  
handelt es sich bei der gegebenen Probe eindeutig um Vardenafil HCl Trihydrat. Das  
FT Raman Spektrum derselben Probe ist somit eindeutig Vardenafil HCl Trihydrat  
15 zuzuordnen (Tab.3). Wird diese Substanz getrocknet so treten Banden von 1 bis 4  
Anhydratmodifikationen in FT Raman Spektrum auf, z.B. bei ca.  $1692\text{ cm}^{-1}$  und  
 $1599\text{ cm}^{-1}$ . Entsprechend der Menge an in der Probe verblieben Vardenafil HCl  
Trihydrat reduziert sich die Intensität der zugehörigen Banden im FT Raman  
Spektrum (Abb.3). Die Abwesenheit der Banden bei ca.  $1692\text{ cm}^{-1}$  und  $1599\text{ cm}^{-1}$  im  
20 FT Raman Spektrum kann somit zur Prüfung auf vollständige Rehydratisierung von  
Vardenafil HCl Trihydrat herangezogen werden. Die praktische Vorgehensweise  
hierbei ist wie folgt: vom FT Raman Spektrum einer gegebenen Tablette wird das FT  
Raman Spektrum von Vardenafil HCl Trihydrat und das FT Raman Spektrum der  
wirkstofffreien Tablette der entsprechenden Formulierung subtrahiert. Verbleibende  
25 Raman Intensitäten, die grösser als das spektrale Rauschen und  $> 0$  sind, sind Banden  
anderer Komponenten als der in der wirkstofffreien Tablette und Vardenafil HCl  
Trihydrat enthaltenen. In Fall von Vardenafil HCl Tabletten sind dies z.B. Banden  
von 1 bis 4 Anhydratmodifikation von Vardenafil HCl.

**Abbildung 2:** Raman-Spektrum von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

**Tabelle 3: Bandentabelle des Raman-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O**

Peak [cm <sup>-1</sup> ]		
197	927	1424
260	1045	1456
297	1089	1517
313	1110	1561
390	1167	1581
460	1216	1594
499	1224	1623
583	1236	1701
624	1253	2940
649	1281	2983
733	1306	3002
746	1326	
778	1357	
817	1381	
882	1395	

**Abbildung 3:** Nachweis der Trihydratform von Vardenafil HCl in einer 20mg  
Tablette

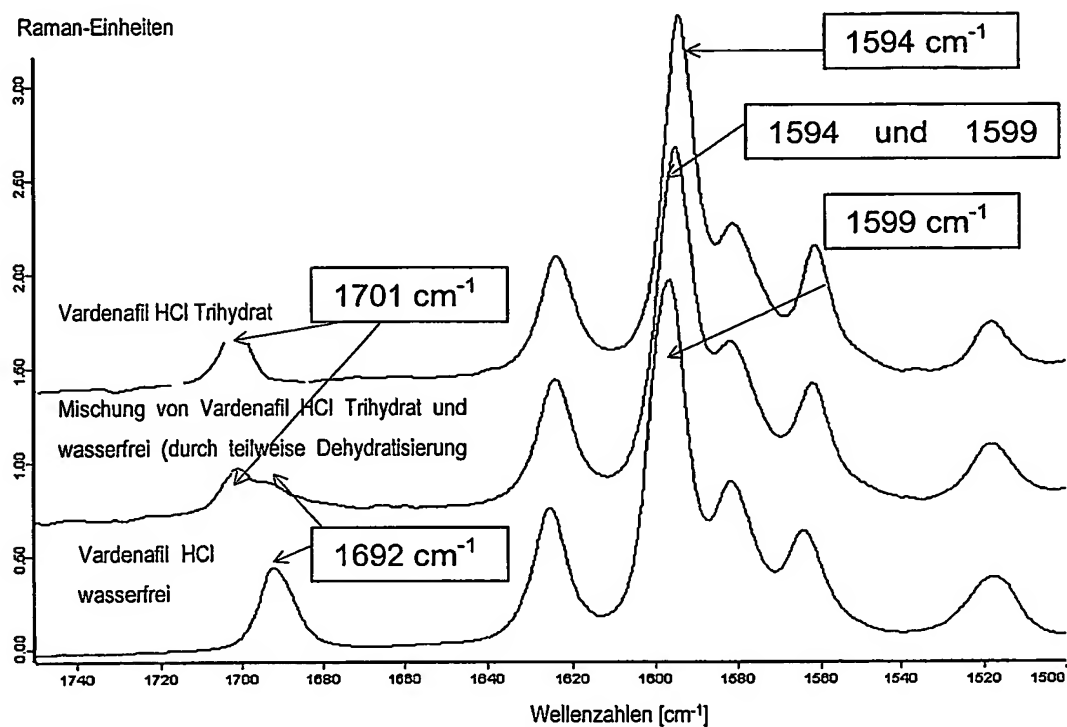
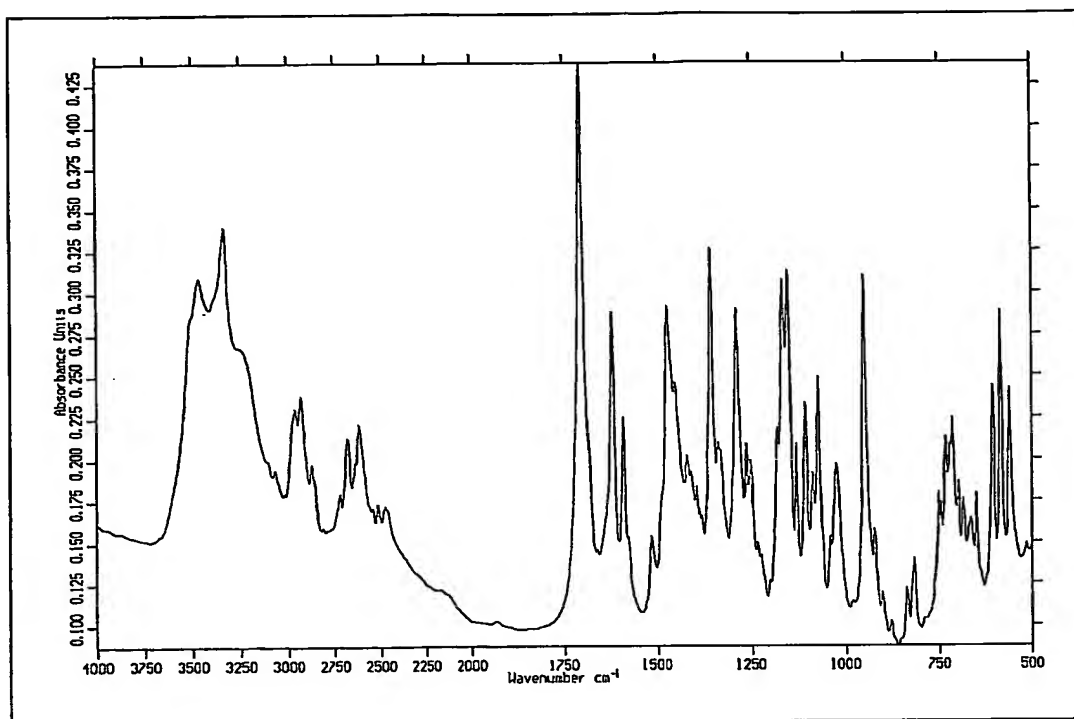


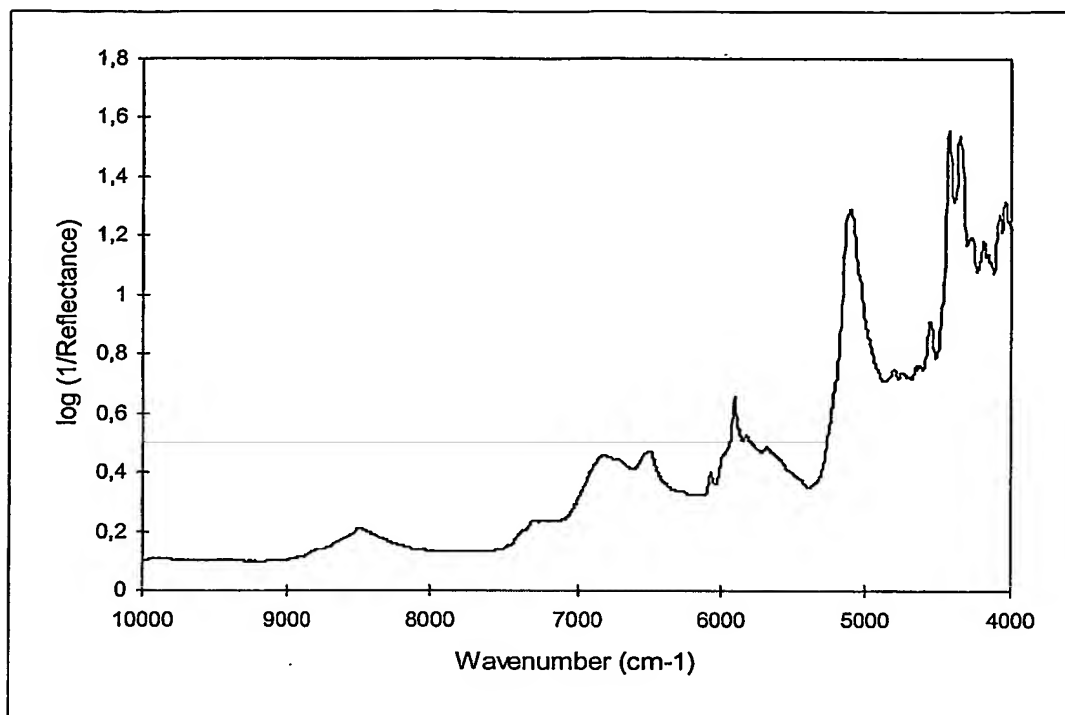


Abbildung 4: IR-Spektrum von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

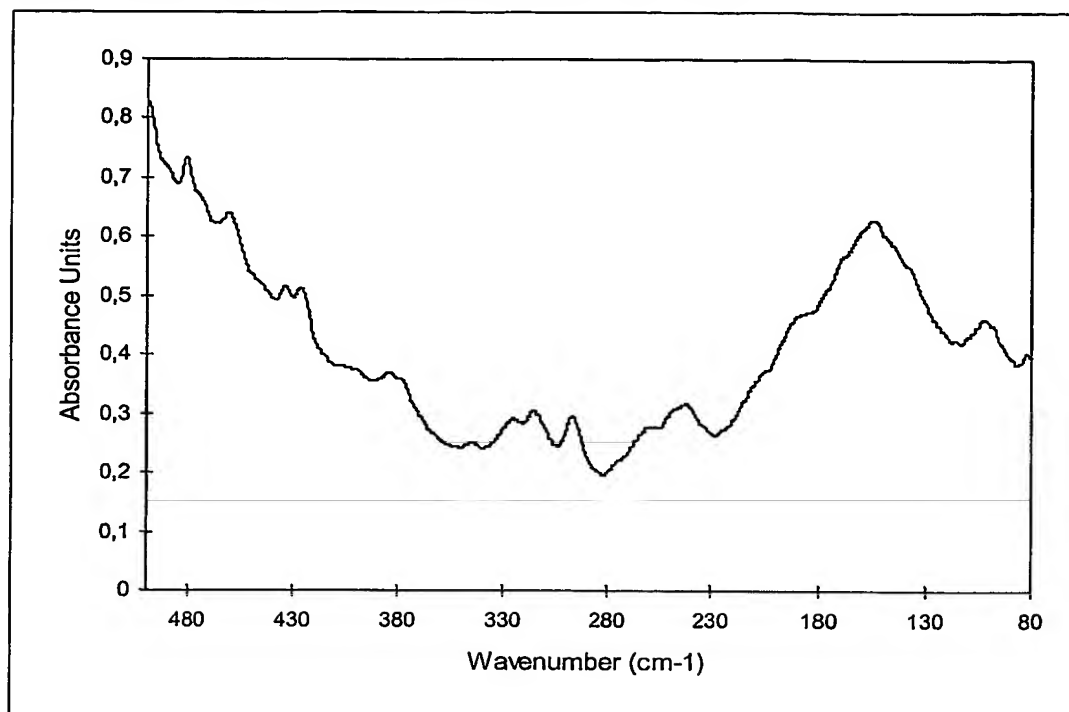


**Tabelle 4:** Bandentabelle des IR-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [cm <sup>-1</sup> ]			
515	906	1253	1707
560	927	1264	1935
583	954	1289	2478
604	983	1339	2517
648	1026	1357	2544
663	1043	1382	2621
684	1074	1388	2641
697	1089	1395	2680
714	1108	1411	2722
721	1132	1421	2875
732	1153	1454	2934
745	1168	1475	2967
751	1182	1517	3068
820	1202	1580	3332
841	1226	1594	3467
882	1236	1623	

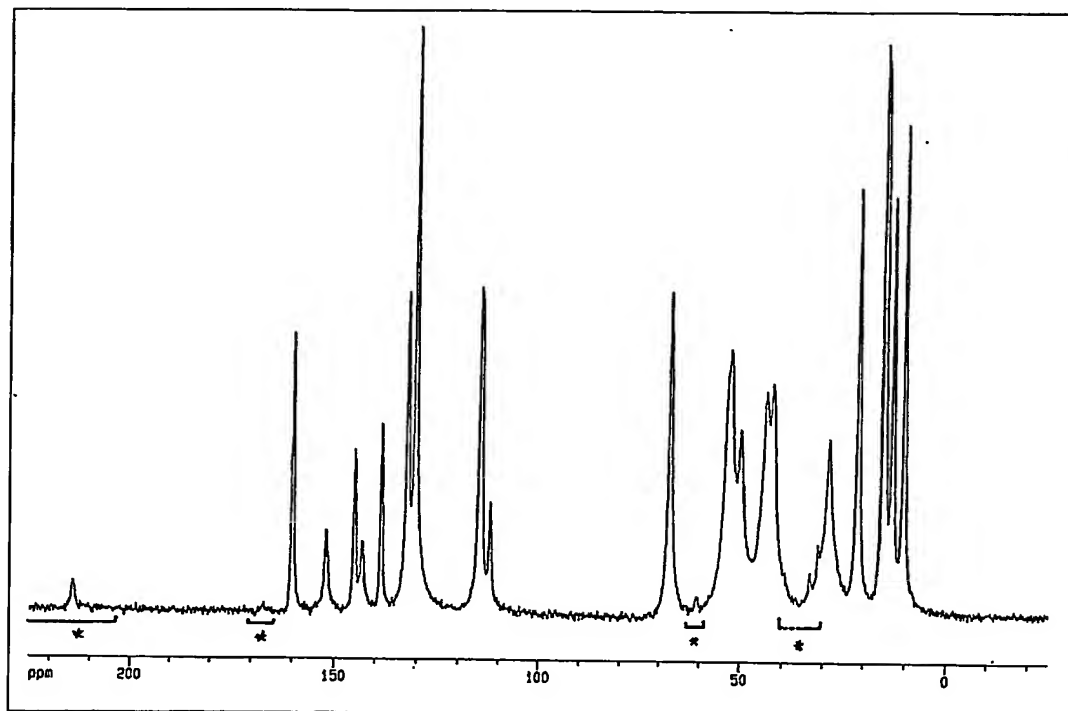
**Abbildung 5:** NIR-Spektrum von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O**Tabelle 5:** Bandentabelle des NIR-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [cm <sup>-1</sup> ]	
4041	4804
4083	5107
4165	5694
4192	5833
4266	5911
4353	6080
4428	6501
4556	6818
4655	8479
4744	

**Abbildung 6:** FIR-Spektrum von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O**Tabelle 6:** Bandentabelle des FIR-Spektrums von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [cm <sup>-1</sup> ]	
82	326
102	345
115	384
154	426
243	434
259	460
297	481
315	

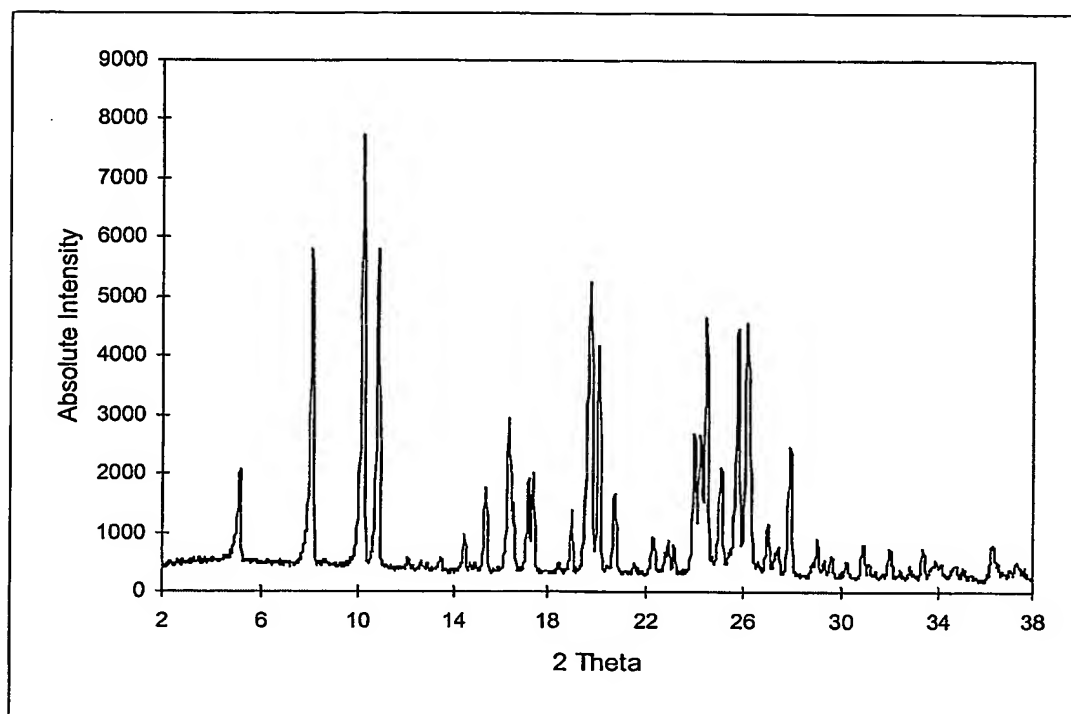
Abbildung 7:  $^{13}\text{C}$ -Festkörper NMR Spektrum von von Vardenafil HCl  $3\text{ H}_2\text{O}$



**Tabelle 7:** Bandentabelle des  $^{13}\text{C}$ -Festkörper NMR Spektrums von Vardenafil  
HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [ppm]	
10,6	67,7
13,3	112,3
15,4	115,0
15,7	130,8
21,7	132,6
28,7	138,8
31,3	143,3
42,6	145,3
44,1	152,1
50,2	160,2
52,8	

**Abbildung 8:** Röntgendiffraktogramm von Vardenafil HCl  $3\text{ H}_2\text{O}$



**Tabelle 8:** Peakliste des Röntgendiffraktogramms von Vardenafil HCl 3 H<sub>2</sub>O

Peak [2 Theta]	
5,1	22,9
8,1	23,2
10,2	24,0
10,8	24,3
14,4	24,5
15,3	25,1
16,3	25,8
17,2	26,2
17,4	27,0
19,0	27,9
19,7	29,0
20,1	30,9
20,7	32,0
22,3	33,3



**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Vardenafil Hydrochlorid Trihydrat in fester Form, dadurch gekennzeichnet, dass
  - a) bei der Herstellung des Arzneimittels Vardenafil Hydrochlorid mit beliebigem Wassergehalt eingesetzt wird,
  - b) auf einer Verarbeitungszwischenstufe oder im Endprodukt das Vardenafil Hydrochlorid im wesentlichen in die Trihydratform überführt wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Arzneimittel, überzogene Tabletten hergestellt werden.
3. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verarbeitungszwischenstufe oder das Endprodukt bzw. die überzogene Tablette so lange mit befeuchtetem Gas in Kontakt gebracht werden, bis sich im wesentlichen das Trihydrat gebildet hat.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Gas Luft eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass das eingesetzte Gas eine relative Feuchte von 35 % bis 100 % hat.
6. Arzneimittel erhältlich nach dem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5.
7. Überzogene Tabletten erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 2 bis 5.

8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 6 und 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von sexuellen Dysfunktionen.
- 5 9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 6 und 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe der erektilen Dysfunktion.
10. Verwendung eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 6 und 7 zur Behandlung und/oder Prophylaxe der erektilen Dysfunktion.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT 03/07093

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/28 A61K31/53 A61P15/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 362 178 B1 (NIEWOEHNER ULRICH ET AL) 26 March 2002 (2002-03-26) cited in the application column 31, line 2 - line 3 column 32, line 9 column 261; example 336	6-10
Y	column 32, line 9 column 261; example 336 ---	1-5
X	WO 01 19357 A (BAYER AG ; BISCHOFF ERWIN (DE); BISCHOFF HILMAR (DE); GIULIANO FRAN) 22 March 2001 (2001-03-22) page 1, line 6 - line 8 page 26, line 9 - line 13 page 33, line 16 claim 14 --- -/-	6,8-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2003

Date of mailing of the international search report

11/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP03/07093

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/07093

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GB 790 762 A (CHARLES LESLIE MEREDITH BROWN;ARTHUR POOLE) 19 February 1958 (1958-02-19) page 2, column 1, line 62 -column 2, line 76</p> <p>-----</p>	1-5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/07093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6362178	B1	26-03-2002	DE 19750085 A1 20-05-1999
			DE 19812462 A1 30-09-1999
			DE 19840289 A1 09-03-2000
			AT 213246 T 15-02-2002
			AU 738675 B2 20-09-2001
			AU 1558799 A 31-05-1999
			BG 104406 A 31-08-2001
			BR 9812785 A 10-10-2000
			CA 2309332 A1 20-05-1999
			CA 2395558 A1 20-05-1999
			CN 1278822 T 03-01-2001
			DE 19881732 C1 31-01-2002
			DE 19881732 D2 24-08-2000
			DE 59803108 D1 21-03-2002
			DK 1049695 T3 13-05-2002
			DK 200000766 A 09-05-2000
			EE 200000291 A 15-06-2001
			WO 9924433 A1 20-05-1999
			EP 1174431 A2 23-01-2002
			EP 1049695 A1 08-11-2000
			ES 2172945 T3 01-10-2002
			FI 20001086 A 09-05-2000
			GB 2346877 A , B 23-08-2000
			HR 20000292 A1 30-04-2001
			HU 0100394 A2 28-09-2001
			JP 3356428 B2 16-12-2002
			JP 2001522851 T 20-11-2001
			JP 2002348290 A 04-12-2002
			LU 90561 A1 01-12-2000
			NO 20002444 A 11-05-2000
			NO 20021714 A 11-05-2000
			NZ 504436 A 31-08-2001
			PL 340400 A1 29-01-2001
			PT 1049695 T 31-07-2002
			SE 0001745 A 11-05-2000
			SI 1049695 T1 30-06-2002
			SK 7092000 A3 12-03-2001
			TR 200001338 T2 21-08-2000
			US 6566360 B1 20-05-2003
			ZA 9810297 A 20-05-1999
WO 0119357	A	22-03-2001	DE 19944161 A1 22-03-2001
			AU 7652400 A 17-04-2001
			CA 2386583 A1 22-03-2001
			WO 0119357 A2 22-03-2001
			EP 1216039 A2 26-06-2002
GB 790762	A	19-02-1958	NONE

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/28 A61K31/53 A61P15/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 362 178 B1 (NIEWOEHNER ULRICH ET AL) 26. März 2002 (2002-03-26) in der Anmeldung erwähnt Spalte 31, Zeile 2 - Zeile 3 Spalte 32, Zeile 9 Spalte 261; Beispiel 336	6-10
Y	Spalte 32, Zeile 9 Spalte 261; Beispiel 336	1-5
X	WO 01 19357 A (BAYER AG ; BISCHOFF ERWIN (DE); BISCHOFF HILMAR (DE); GIULIANO FRAN) 22. März 2001 (2001-03-22) Seite 1, Zeile 6 - Zeile 8 Seite 26, Zeile 9 - Zeile 13 Seite 33, Zeile 16 Anspruch 14	6,8-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. September 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/09/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Albrecht, S

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GB 790 762 A (CHARLES LESLIE MEREDITH BROWN; ARTHUR POOLE) 19. Februar 1958 (1958-02-19) Seite 2, Spalte 1, Zeile 62 - Spalte 2, Zeile 76 -----	1-5

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT 03/07093

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6362178	B1	26-03-2002	DE	19750085 A1	20-05-1999
			DE	19812462 A1	30-09-1999
			DE	19840289 A1	09-03-2000
			AT	213246 T	15-02-2002
			AU	738675 B2	20-09-2001
			AU	1558799 A	31-05-1999
			BG	104406 A	31-08-2001
			BR	9812785 A	10-10-2000
			CA	2309332 A1	20-05-1999
			CA	2395558 A1	20-05-1999
			CN	1278822 T	03-01-2001
			DE	19881732 C1	31-01-2002
			DE	19881732 D2	24-08-2000
			DE	59803108 D1	21-03-2002
			DK	1049695 T3	13-05-2002
			DK	200000766 A	09-05-2000
			EE	200000291 A	15-06-2001
			WO	9924433 A1	20-05-1999
			EP	1174431 A2	23-01-2002
			EP	1049695 A1	08-11-2000
			ES	2172945 T3	01-10-2002
			FI	20001086 A	09-05-2000
			GB	2346877 A ,B	23-08-2000
			HR	20000292 A1	30-04-2001
			HU	0100394 A2	28-09-2001
			JP	3356428 B2	16-12-2002
			JP	2001522851 T	20-11-2001
			JP	2002348290 A	04-12-2002
			LU	90561 A1	01-12-2000
			NO	20002444 A	11-05-2000
			NO	20021714 A	11-05-2000
			NZ	504436 A	31-08-2001
			PL	340400 A1	29-01-2001
			PT	1049695 T	31-07-2002
			SE	0001745 A	11-05-2000
			SI	1049695 T1	30-06-2002
			SK	7092000 A3	12-03-2001
			TR	200001338 T2	21-08-2000
			US	6566360 B1	20-05-2003
			ZA	9810297 A	20-05-1999
WO 0119357	A	22-03-2001	DE	19944161 A1	22-03-2001
			AU	7652400 A	17-04-2001
			CA	2386583 A1	22-03-2001
			WO	0119357 A2	22-03-2001
			EP	1216039 A2	26-06-2002
GB 790762	A	19-02-1958	KEINE		